

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Dezember 2003 (24.12.2003)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/106404 A1

(51) Internationale Patentklassifikation²: C07C 235/34 (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, IR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, L, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/06292

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. Juni 2003 (14.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 26 942.4 17. Juni 2002 (17.06.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SYMRISE GMBH & CO. KG [DE/DE]; Mühlenfeldstrasse 1, 37603 Holzminden (DE).

(72) Erfinder: und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LEY, Jakob, Peter [DE/DE]; Schubertstrasse 5a, 37603 Holzminden (DE). KRAMMER, Gerhard [DE/DE]; Wagnerstrasse 4, 37603 Holzminden (DE). MACHINEK, Arnold [DE/DE]; Elsa-Brändström-Weg 17, 37603 Holzminden (DE).

(74) Anwalt: STILKENBÖHMER, Uwe; Eisenuhr, Speiser & Partner, Martinistrasse 24, 28195 Bremen (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii) für alle Bestimmungsstaaten

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 03/106404 A1

(54) **Title:** USE OF ALKYLAMIDOMANDELATES AS FLAVOURINGS

(54) **Bezeichnung:** VERWENDUNG VON MANDELSÄUREALKYLAMIDEN ALS AROMASTOFFE

(57) **Abstract:** The invention relates to various alkylamidomandelates and use thereof as spicing or flavouring agents with a warming effect, preferably in food, oral hygiene or in luxury preparations.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung beschreibt verschiedene Mandelsäurealkylamide und deren Verwendung als Scharfstoffe und Aromastoffe mit einem wärmeerzeugenden Effekt, bevorzugt in der Ernährung, der Mundhygiene oder dem Genuss dienenden Zubereitungen.

Verwendung von Mandelsäurealkylamiden als Aromastoffe

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Mandelsäurealkylamiden als Aroma-
5 stoffe, insbesondere als Scharfstoffe und Aromastoffe mit einem wärmeerzeugenden
Effekt, in der Ernährung, der Mundhygiene oder dem Genuss dienenden Zubereitungen. Ferner betrifft die Erfindung der Ernährung, der Mundhygiene oder dem
Genuss dienende Zubereitungen, enthaltend die erfindungsgemäßen Mandelsäure-
alkylamide sowie Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen.

10

Capsaicin [N-(4-Hydroxy-3-methoxybenzyl)-8-methyl-(6E)-nonensäureamid, vgl.
Struktur 1, Abbildung 1] und andere Capsaicinoide sind als scharf schmeckende und
wärmeerzeugende Aromastoffe aus verschiedenen Capsicum-Arten, insbesondere
Chili, schon seit 1871 bekannt. Bei entsprechend geringer Dosierung der
15 Capsaicinoide (der Schwellenwert liegt bei einer Verdünnung von ca. 1:10⁵) wird nur
eine angenehme, neutrale Schärfe und ein Wärmegefühl im Mund wahrgenommen.
Problematisch ist bei Capsaicin die hohe akute Toxizität (LD₅₀ (Maus oral) 47 mg),
die die Anwendbarkeit bei der Zubereitung erschwert, sowie die bei häufiger Anwen-
dung und Überdosierung auftretende chron. Gastritis, Nieren- und Leberschädigung
20 (Römpf Lexikon Naturstoffchemie, Thieme 1997, S. 109). Somit besteht trotz der
guten sensorischen Eigenschaften ein Bedarf an weniger problematischen Scharf-
stoffen. Das im weißen Pfeffer vorkommende Piperin (1-Piperoylpiperidin, vgl.
Struktur 2, Abbildung 1) verursacht zwar auch einen starken scharfen Eindruck
(Römpf Lexikon Naturstoffchemie, Thieme 1997, S. 500), zeigt aber im Vergleich
25 zu Capsaicin eine relative Schärfe von nur ca. 1 %. Darüber hinaus besitzt Piperin
einen intensiven Eigengeschmack, der an Pfeffer erinnert, so dass die Anwendung in
vielen Zubereitungen nur beschränkt erfolgen kann.

- 2 -

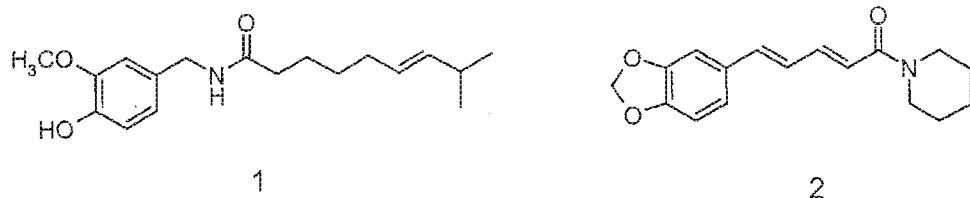
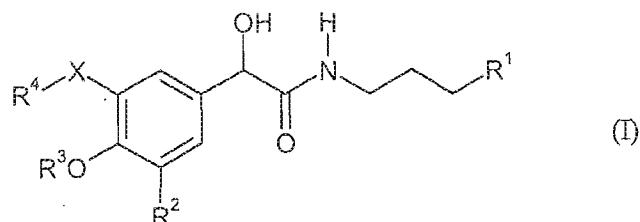


Abbildung 1

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Stoffe mit einem scharfen und/oder wärmeerzeugenden Effekt sowie einem neutralen Aromaprofil zu finden und als Aromastoffe in der Ernährung, der Mundhygiene oder dem Genuss dienenden Zubereitungen verwendet werden können.

10 Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von Mandelsäurealkylamiden der allgemeinen Formel (I)



wobei

15

X eine Einfachbindung oder ein Sauerstoffatom darstellt

und

20 R¹ einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen oder einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen darstellt

und

- 3 -

R² ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe O-R⁵ darstellt

und

5 R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Niederalkylrest oder
einen Niederalkenylrest darstellt

oder

R³ und R⁴ zusammen eine Gruppe -CR⁶R⁷- darstellt

10

und R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkylreste oder
Niederalkenylreste darstellen,

15

und deren verschiedenen Stereoisomeren oder deren Gemische als Aromastoffe,
bevorzugt als Scharfstoffe oder Aromastoffe mit einem wärmeerzeugenden Effekt,
insbesondere bevorzugt als Scharfstoffe oder Aromastoffe mit einem wärmeer-
zeugenden Effekt in der Ernährung, der Mundhygiene oder dem Genuss dienenden
Zubereitungen. Unter wärmeerzeugenden Stoffen bzw. Stoffen mit einem wärme-
erzeugenden Effekt werden solche verstanden, die sensorisch einen Wärmeeindruck
20 hervorrufen.

20

Ein Niederalkylrest besteht aus 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und kann beispielsweise
sein: Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl-, 1-Butyl, 2-Butyl, tert.-Butyl, 2-Methylprop-
1-yl, 1-, 2- oder 3-Pentyl-, 2-Methylbut-1-yl, 2-Methylbut-2-yl, 3-Methylbut-1-yl
25 oder 3-Methylbut-2-yl.

25

30

Ein Niederalkenylrest besteht aus 2 bis 5 Kohlenstoffatomen und kann beispielsweise
sein: Ethenyl, Prop-2-en-1-yl, Prop-1-en-1-yl, Prop-1-en-2-yl, 1- oder 2-Cyclo-
propenyl-, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-1-en-3-yl, But-2-en-1-yl, But-3-en-1-yl,
But-2-en-2-yl, 2-Methylprop-1-en-1-yl, 2-Methylprop-2-en-1-yl, 1,3-Butadien-1-yl,
1,3-Butadien-2-yl, Pent-1-en-1-yl, Pent-1-en-2-yl, Pent-1-en-3-yl, Pent-1-en-4-yl,

- 4 -

Pent-2-en-1-yl, Pent-2-en-2-yl, Pent-2-en-3-yl, Pent-2-en-4-yl, Pent-3-en-1-yl, Pent-4-en-1-yl, 1,3-Pentadien-1-yl, 1,3-Pentadien-2-yl, 1,3-Pentadien-3-yl, 2,4-Pentadien-2-yl, 2,4-Pentadien-1-yl, 1,4-Pentadien-1-yl, 1,4-Pentadien-2-yl, 1,4-Pentadien-3-yl,
5 1-,2- oder 3-Cyclopentenyl, 1-,2- oder 3-Cyclopentadienyl, 3-Methylbut-1-en-1-yl, 3-Methylbut-1-en-2-yl, 3-Methylbut-1-en-3-yl, 3-Methylbut-1-en-4-yl, 3-Methylbut-2-en-1-yl, 3-Methylbut-2-en-2-yl, 3-Methylbut-2-en-4-yl, 2-Methylbut-1-en-1-yl, 2-Methylbut-1-en-3-yl, 2-Methylbut-1-en-4-yl, 2-Methylidenbut-1-yl, 2-Methyl-1,3-butadien-1-yl, 2-Methyl-1,3-butadien-3-yl, 2-Methyl-1,3-butadien-4-yl,
10 und die jeweiligen gegebenenfalls möglichen Z- und E-Isomere der vorgenannten Reste.

Ein linearer oder verzweigter Alkylrest besteht aus 1 bis 20 Kohlenstoffatomen und kann beispielsweise sein: Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, tert.-Butyl, 2-Methylprop-1-yl, 1-, 2- oder 3-Pentyl, 2-Methylbut-1-yl, 2-Methylbut-2-yl,
15 3-Methylbut-1-yl oder 3-Methylbut-2-yl, 1-, 2- oder 3-Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Heptyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Octyl, 1-, 2-, 3- oder 5-Nonyl, oder 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Decyl oder die verschiedenen Isomere von Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl, Nonadecyl, Eicosyl.

20 Ein linearer oder verzweigter Alkenylrest besteht aus 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und kann beispielsweise sein: Ethenyl, Prop-2-en-1-yl, Prop-1-en-1-yl, Prop-1-en-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-1-en-3-yl, But-2-en-1-yl, But-3-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methylprop-1-en-1-yl, 2-Methylprop-2-en-1-yl, 1,3-Butadien-1-yl, 1,3-Butadien-2-yl, Pent-1-en-1-yl, Pent-1-en-2-yl, Pent-1-en-3-yl, Pent-1-en-4-yl, Pent-2-en-1-yl, Pent-2-en-2-yl, Pent-2-en-3-yl, Pent-2-en-4-yl, Pent-3-en-1-yl, Pent-4-en-1-yl,
25 1,3-Pentadien-1-yl, 1,3-Pentadien-2-yl, 1,3-Pentadien-3-yl, 2,4-Pentadien-2-yl, 2,4-Pentadien-1-yl, 1,4-Pentadien-1-yl, 1,4-Pentadien-2-yl, 1,4-Pentadien-3-yl, 3-Methylbut-1-en-1-yl, 3-Methylbut-1-en-2-yl, 3-Methylbut-1-en-3-yl, 3-Methylbut-1-en-4-yl, 3-Methylbut-2-en-1-yl, 3-Methylbut-2-en-2-yl, 3-Methylbut-2-en-4-yl, 2-Methylbut-1-en-1-yl, 2-Methylbut-1-en-3-yl, 2-Methylbut-1-en-4-yl, 2-Methylidenbut-1-yl, 2-Methyl-1,3-butadien-1-yl, 2-Methyl-1,3-butadien-3-yl, 2-Methyl-1,3-

- 5 -

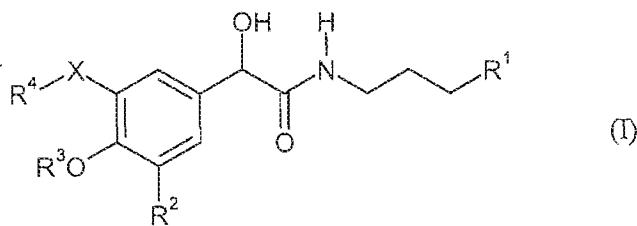
butadien-4-yl, 2-Methylidenbut-3-en-1-yl, sowie alle möglichen Alkene, Alkadiene, Alkatriene, Alkatetraene und Alkapentaene von C₆ bis C₂₀ und die jeweiligen gegebenenfalls möglichen Z- und E-Isomere der vorgenannten Reste.

5 Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Mandelsäurealkylamide bei der sensorischen Untersuchung einen angenehmen, starken scharfen und warmen Geschmackseindruck, der neutral ist und relativ lang anhält.

10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Zubereitungen, Halfertigwaren und Riech-, Aroma- und Geschmackstoffkompositionen, enthaltend diese Verbindungen.

15 Selbstverständlich können die erfindungsgemäßen Mandelsäurealkylamide auch in kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen zur Wärmeerzeugung auf der Haut verwendet werden.

Bevorzugt ist die Verwendung von Mandelsäurealkylamiden der allgemeinen Formel (I)



wobei

X eine Einfachbindung oder ein Sauerstoffatom darstellt

25

und

- 6 -

5 R^1 einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen
 oder einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 10 Kohlenstoff-
 atomen darstellt

10 5 und

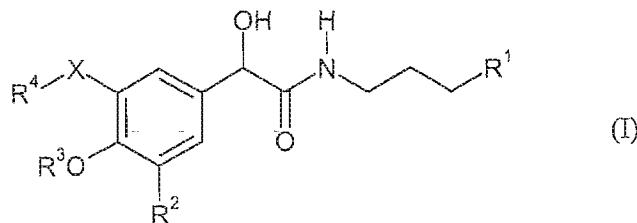
15 R^2 ein Wasserstoffatom darstellt,

20 10 und

25 R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Niederalkylrest oder
 einen Niederalkenylrest darstellen,

30 15 und deren verschiedenen Stereoisomeren oder deren Gemische als Aromastoffe, be-
 vorzugt als Scharfstoffe und Aromastoffe mit einem wärmeerzeugenden Effekt, ins-
 besondere bevorzugt als Scharfstoffe und Aromastoffe mit einem wärmeerzeugenden
 Effekt in der Ernährung, der Mundhygiene oder dem Genuss dienenden Zuberei-
 tungen.

35 20 Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Mandelsäurealkylamiden der allge-
 meinen Formel (I)



40 25 wobei

- 7 -

R¹ einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellt

5 und

R² ein Wasserstoffatom darstellt,

und

10

entweder

X eine Einfachbindung und R³ und R⁴ beide Wasserstoff darstellen (4-Hydroxymandelsäurealkylamide)

15

oder

X eine Einfachbindung, R³ eine Methylgruppe und R⁴ Wasserstoff darstellen (4-Methoxymandelsäurealkylamide)

20

oder

X ein Sauerstoffatom und R³ und R⁴ beide Wasserstoff darstellen (3,4-Dihydroxymandelsäurealkylamide)

25

oder

X ein Sauerstoffatom und R³ Wasserstoff und R⁴ Methyl darstellt (Vanillo-mandelsäurealkylamide),

30

oder

X ein Sauerstoffatom und R⁴ Wasserstoff und R³ Methyl darstellt (Isovanillo-mandelsäurealkylamide),

5 und deren verschiedenen Stereoisomeren oder deren Gemische als Aromastoffe, bevorzugt als Scharfstoffe oder Aromastoffe mit einem wärmeerzeugenden Effekt, insbesondere bevorzugt als Scharfstoffe oder Aromastoffe mit einem wärmeerzeugenden Effekt in der Ernährung, der Mundhygiene oder dem Genuss dienenden Zubereitungen.

10

Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen

2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxy-N-heptylessigsäureamid,

2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid,

2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid,

15

2-(4-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-heptylessigsäureamid,

2-(4-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid,

2-(4-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid,

2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid,

2-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-heptylessigsäureamid,

20

2-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid,

2-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid,

2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-heptylessigsäureamid,

2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid,

2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid,

25

oder

2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-(7-methyl-1-octyl)essigsäureamid

als Aromastoffe, bevorzugt als Scharfstoffe und Aromastoffe mit einem wärmeerzeugenden Effekt, insbesondere bevorzugt als Scharfstoffe und Aromastoffe mit einem wärmeerzeugenden Effekt in der Ernährung, der Mundhygiene oder dem Genuss dienenden Zubereitungen.

30

- 9 -

Selbstverständlich können die verschiedenen erfindungsgemäßen Mandelsäurealkylamide, deren Stereoisomere und Salze jeweils alleine oder als Gemische erfindungsgemäß verwendet werden.

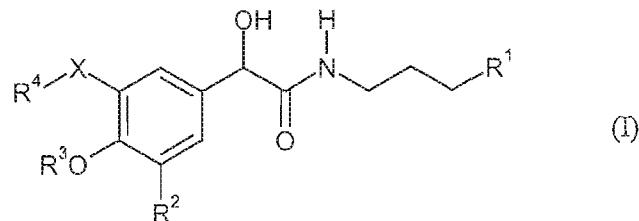
5 Die Salze der erfindungsgemäßen Mandelsäurealkylamide können als ein- oder gegebenenfalls mehrwertige phenolatische Salze mit anorganischen Kationen vorliegen. Bevorzugt sind die Kationen von Lithium, Natrium, Kalium, das Ammoniumion, die Kationen von Magnesium, Calcium und Strontium oder die Kationen von Aluminium, Zink, Kupfer, Eisen oder Mangan.

10 Das 2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid (Vanillo-mandelsäureoctylamid) wurde als Analgeticum in J. Med. Chem., Band 36, Jhg. 1993, Seiten 2373ff. beschrieben. Eine sensorische Beurteilung der Substanz oder eine Beschreibung einer Verwendung sind aber nicht beschrieben worden. Weitere 15 langkettige 4-Hydroxymandelsäurealkylamide, Vanillomandelsäurealkylamide und Isovanillinsäurealkylamide im Sinne der Erfindung sind nicht bekannt. 3,4-Dihydroxymandelsäurealkylamide wurden in DE-A 100 30 880 als Antioxidantien beschrieben.

20 In der Literatur wurde insbesondere nicht die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Aromastoffe oder deren Verwendung als scharf schmeckende Aromastoffe bzw. als Stoffe mit einem wärmeerzeugenden Effekt beschrieben.

Mandelsäurealkylamide der allgemeinen Formel (I)

- 25



- 10 -

wobei

5 R^1 einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen
 oder einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 20
 Kohlenstoffatomen darstellt und

10 R^2 ein Wasserstoffatom darstellt,

und

10 entweder

X eine Einfachbindung,

15 R^3 einen Niederalkylrest oder einen Niederalkenylrest und

20 R^4 Wasserstoff darstellen

oder

20 X ein Sauerstoffatom,

25 R^3 Wasserstoff und

25 $-R^4-$ einen Niederalkylrest oder einen Niederalkenylrest darstellen

oder

30 X ein Sauerstoffatom,
 R^3 einen Niederalkylrest oder einen Niederalkenylrest und

10 R^4 Wasserstoff darstellen

5 und deren verschiedenen Stereoisomeren oder deren Gemische mit der Ausnahme, dass X ein Sauerstoffatom, R^1 1-Pentyl, R^2 und R^3 Wasserstoff und R^4 Methyl darstellen, sind neu.

10 Insbesondere bevorzugt sind Mandelsäurealkylamide der allgemeinen Formel (I), wobei

15

10 R^1 einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellt mit der Ausnahme, dass R^1 1-Pentyl darstellt,

15

und

20 R^2 ein Wasserstoffatom darstellt,

und

20

entweder

25 X eine Einfachbindung,

25

R^3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und

30 R^4 ein Wasserstoffatom darstellen

oder

30

X ein Sauerstoffatom,

- 12 -

R³ Wasserstoff und

R⁴ einen Methylrest darstellen

5

oder

X ein Sauerstoffatom,

10 R³ einen Methyl und

R⁴ Wasserstoff darstellen

15 und deren verschiedenen Stereoisomeren oder deren Gemische, mit der Ausnahme, dass X ein Sauerstoffatom, R¹ 1-Pentyl, R² und R³ Wasserstoff und R⁴ Methyl darstellen.

Insbesondere bevorzugt sind die Verbindungen

2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxy-N-heptylessigsäureamid,

20 2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid,

2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid,

2-(4-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-heptylessigsäureamid,

2-(4-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid,

2-(4-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid,

25 2-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-heptylessigsäureamid,

2-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid,

2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-heptylessigsäureamid,

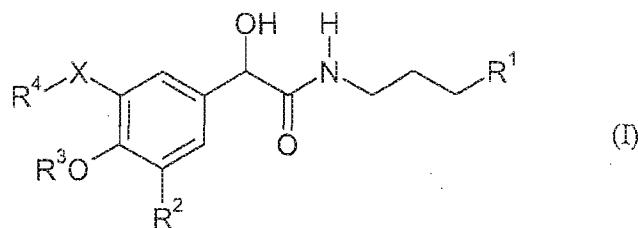
2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid,

und

30 2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-(7-methyl-1-octyl)essigsäureamid.

- 13 -

Die Mandelsäurealkylamide der allgemeinen Formel (I)



5 wobei

R^1 einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen oder einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen darstellt und

10 R^2 ein Wasserstoffatom darstellt,

und

15 entweder

X eine Einfachbindung und

R^3 und R^4 Wasserstoffatome darstellen

20 oder-

X ein Sauerstoffatom,

25 R^3 Wasserstoff und

R^4 einen Niederalkylrest oder einen Niederalkenylrest darstellen

- 14 -

oder

X ein Sauerstoffatom,

5

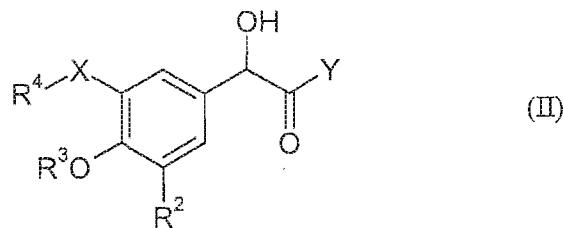
R³ einen Niederalkylrest oder einen Niederalkenylrest und

R⁴ Wasserstoff darstellen

10 und deren verschiedenen Stereoisomeren oder deren Gemische mit der Ausnahme, dass R¹ 1-Pentyl, R² und R³ Wasserstoff und R⁴ Methyl darstellen,

können hergestellt werden, dergestalt, dass man eine Mandelsäure der allgemeinen Formel II

15



wobei

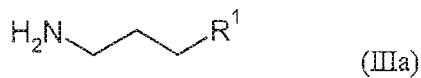
20 X, R², R³ und R⁴ die oben genannte Bedeutung haben,

und

Y eine aktivierte Abgangsgruppe darstellt,

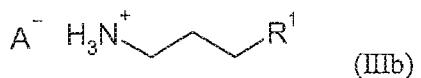
25

oder Derivaten, deren OH-Gruppen mit Schutzgruppen geschützt sind, mit einem Alkylamin der allgemeinen Formel (IIIa)



oder einem Alkylammoniumsalz der allgemeinen Formel (IIIb)

5



wobei

10 R^1 die oben angeführte Bedeutung hat und

A^- ein anorganisches oder organisches Anion, beispielsweise Halogenid, Sulfat, Hydrogensulfat oder Acetat bedeutet,

15 gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln und Hilfsbasen umsetzt und gegebenenfalls die Schutzgruppen der OH-Gruppen abspaltet.

Aktivierte Abgangsgruppen Y sind z.B. die Halogenide, bevorzugt Chlorid, O-Acylreste, bevorzugt O-Acetyl, O-Oxalyl oder ein Rest der allgemeinen Formel II mit 20 Y als Sauerstoff, wobei man symmetrische oder gemischte Säureanhydride erhält, oder Reste $\text{O}-\text{R}^6$, wobei R^6 Niederalkylreste, gegebenenfalls substituierte Phenole, bevorzugt Mono-, Di- oder Trinitrosubstituierte Phenole, stickstoffhaltige N-Hydroxyheterocyclen, bevorzugt N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid oder N-Hydroxybenzotriazol darstellen.

25

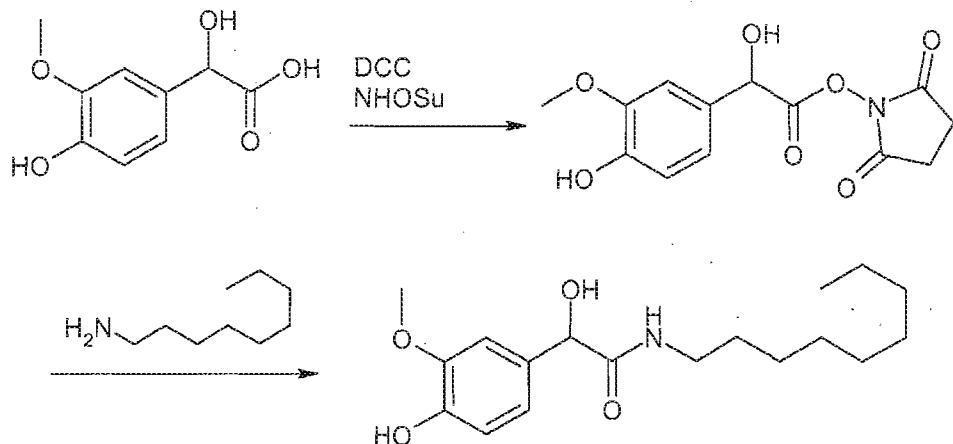
Als Schutzgruppen verwendet man bevorzugt Acyl-, Carbamat- oder Ethergruppen, z.B. Acetyl-, Benzoyl-, Methoxycarbonyl-, Allyloxycarbonyl-, Methoxymethyl-, Methoxyethoxymethyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Allyl- oder Benzylgruppen.

Als Lösungsmittel können protische oder nicht protische polare und unpolare Lösungsmittel verwendet werden, bevorzugt Wasser, Ketone, Alkohole, Alkylester aliphatischer Säuren, chlorierte Kohlenwasserstoffe, Ether, N-Methylamide. Besonders bevorzugt sind Wasser, Ethanol, Methanol, Aceton, 1,4-Dioxan, N-Methylpyrrolidon, N,N-Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Essigsäureethylester, Chloroform oder auch Gemische der letztgenannten Lösungsmittel.

Als Hilfsbasen können z.B. Ammonium-, Alkalimetall- oder Erdalkalimetallcarbonate, -hydrogencarbonate, -hydroxide, tertiäre aliphatische Amine, z.B. Triethylamin, und anorganische oder organische basische Ionenaustauscher verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Mandelsäurealkylamide werden besonders bevorzugt aus gegebenenfalls an den Hydroxygruppen mit Acetyl- oder Methoxycarbonylgruppen blockierten Mandelsäure-N-hydroxysuccinimidylestern mit Alkylaminen der Formel IIIa oder den Alkylammoniumsalzen der Formel IIIb in einem wasserhaltigen Lösungsmittelgemisch, bevorzugt einem Wasser/1,4-Dioxan- oder Wasser/Aceton-Gemisch mit einer der oben genannten Hilfsbasen bei 5 bis 100°C hergestellt. Vor teilhafterweise werden die Mandelsäure-N-hydroxysuccinimidylester aus der entsprechenden freien Säure und *N*-Hydroxysuccinimid (NHOSu) mittels eines Carbodiimids, vorzugsweise *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder Diisopropylcarbodiimid (DIIC), in einem aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise 1,4-Dioxan, Diethylether, tert.-Butylmethylether, Essigsäureethylester oder Tetrahydrofuran, bei 0 bis 50°C, vorzugsweise bei 5 bis 30°C, dargestellt, das gelöste Rohprodukt durch Filtration vom Rückstand getrennt und das Filtrat direkt im Sinne der Erfindung mit dem in Wasser oder Wasser/1,4-Dioxan- oder Wasser/Aceton-Gemisch vorgelegten Alkylaminen der Formel IIIa oder den Alkylammoniumsalzen der Formel IIIb und einer der oben genannten Hilfsbasen umgesetzt. Das Verfahren wird durch das folgende Schema am Beispiel 2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-*N*-nonyl-2-hydroxyessigsäureamid verdeutlicht:

- 17 -



Als Alkylamine werden insbesondere *n*-Heptylamin, *n*-Octylamin, *n*-Nonylamin, 7-Methyloctylamin oder deren jeweiligen Ammoniumsalze verwendet.

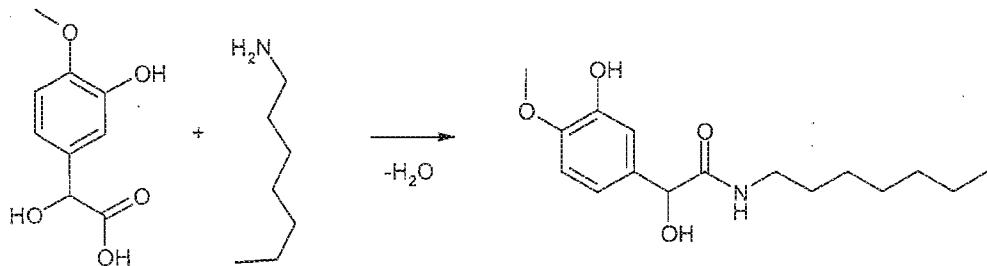
5

Als Mandelsäuren werden bevorzugt 4-Hydroxymandelsäure, 4-Methoxymandel-säure, 4-Hydroxy-3-methoxymandelsäure oder 3-Hydroxy-4-methoxymandelsäuren, deren Stereoisomeren sowie deren Gemische verwendet.

10 Die erfindungsgemäßen Mandelsäurealkylamide können aber auch durch direkte Kondensation der freien Säuren der allgemeinen Formel II, wobei X, R², R³ und R⁴ die oben genannten Bedeutungen haben, und Y Hydroxy darstellt,
 mit einem Alkylamin der allgemeinen Formel IIIa, wobei der Rest R¹ die oben
 15 genannte Bedeutung hat,
 mit oder ohne Lösemittel erhalten werden.

Die Reaktion wird im folgenden Schema am Beispiel 2-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-*N*-heptyl-2-hydroxyessigsäureamids verdeutlicht:

20



Als Kondensationsmittel können z.B. Carbodiimide, bevorzugt *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid oder *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid, *N,N'*-Carbonyldiimidazol, und als Lösemittel bevorzugt aprotische Lösungsmittel, z.B. 1,4-Dioxan, Diethylether, tert.-Butylmethylether, Essigsäureethylester oder Tetrahydrofuran verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Mandelsäurealkylamide erhält man aus diesen Reaktionsgemischen durch an sich bekannte Reinigungsschritte. Vorteilhaft ist das Behandeln einer Lösung der erfindungsgemäßen Mandelsäurealkylamide in einem nicht Wasser-mischbaren Lösungsmittel, z.B. Essigsäureethylester, Chloroform, Methylenchlorid, aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffen, Diethylether oder tert.-Butylmethylether, mit einer Mineralsäure, z.B. verdünnter oder konzentrierter Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, oder einem sauren anorganische oder organischen Ionentauschers, um Reste des eingesetzten Amins der allgemeinen Formel IIIa oder des Ammoniumsalzes IIIb zu entfernen.

Gegebenenfalls müssen noch vorhandene Schutzgruppen mit an sich bekannten Methoden abgespalten werden.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäßen Mandelsäurealkylamide in Kombination mit anderen scharf schmeckenden und/oder wärmeerzeugenden Substanzen oder auch scharf schmeckenden pflanzlichen Extrakten verwendet. Auf diese Weise kann ein besonders abgerundetes sensorisches Profil erreicht werden. Insbesondere die Kombination eines oder mehrerer der erfindungsgemäßen Mandelsäureamide mit einem scharf

schmeckenden pflanzlichen Extrakt im Verhältnis 0,01 zu 1 bis 100 zu 1, bevorzugt 0,1 zu 1 bis 10 zu 1 erzeugt ein angenehmes sensorisches Profil.

Andere scharf schmeckende und/oder wärmeerzeugende Substanzen können z.B. sein
5 Capsaicin, Dihydrocapsaicin, Gingerol, Paradole, Shogaole, Piperin, Carbonsäure-N-vanillylamide, insbesondere Nonansäure-N-vanillylamid, 2-Alkensäureamide, insbesondere 2-Nonensäure-N-isobutylamid, cis- oder trans-Pellitorin oder Spilanthol, 2-Nonensäure-N-4-hydroxy-3-methoxyphenylamid, Alkylether von 4-Hydroxy-3-methoxybenzylalkohol, insbesondere 4-Hydroxy-3-methoxybenzyl-n-butylether,
10 Alkylether von 4-Acyloxy-3-methoxybenzylalkohol, insbesondere 4-Acetyloxy-3-methoxybenzyl-n-butylether und 4-Acetyloxy-3-methoxybenzyl-n-hexylether, Alkylether von 3-Hydroxy-4-methoxybenzylalkohol, Alkylether von 3,4-Dimethoxybenzylalkohol, Alkylether von 3-Ethoxy-4-hydroxybenzylalkohol, Alkylether von 3,4-Methylendioxybenzylalkohol, (4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)essigsäureamide, insbesonders (4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)essigsäure-N-n-octylamid, Ferulasäure-phenethylamiden, Nicotinaldehyd, Methylnicotinat, Propylnicotinat, 2-Butoxyethylnicotinat, Benzylnicotinat, 1-Acetoxychavicol, Polygodial oder Isodrimeninol.

20 Scharf schmeckende pflanzliche Extrakte können alle für die Ernährung geeigneten pflanzlichen Extrakte sein, die einen scharfen oder warmen sensorischen Eindruck hervorrufen. Bevorzugt als scharf schmeckende pflanzliche Extrakte sind beispielsweise Pfefferextrakt (*Piper* ssp., insbesondere *Piper nigrum*), Wasserpfefferextrakt (*Polygonum* ssp., insbesondere *Polygonum hydropiper*),
25 Extrakte aus *Allium* ssp. (insbesondere Zwiebel- und Knoblauchextrakte), Extrakte aus Rettich (*Raphanus* ssp.), Meerrettichextrakte (*Cochlearia armoracia*), Extrakte aus schwarzem (*Brassica nigra*), wildem oder gelbem Senf (*Sinapis* ssp., insbesondere *Sinapis arvensis* und *Sinapis alba*), Bertramwurzel-Extrakte (*Ancylclus* ssp., insbesondere *Anacyclus pyrethrum* L.), Sonnenhutextrakte (*Echinaceae* ssp.),
30 Extrakte aus Szechuan-Pfeffer (*Zanthoxylum* ssp., insbesondere *Zanthoxylum piperitum*), Spilanthesextrakt (*Spilanthes* ssp., insbesondere *Spilanthes acmella*),

Chiliextrakt (*Capsicum* ssp., insbesondere *Capsicum frutescens*), Paradieskörner-Extrakt (*Aframomum* ssp., insbesondere *Aframomum melegueta* [Rose] K. Schum.), Ingwerextrakt (*Zingiber* ssp., insbesondere *Zingiber officinale*) und Galangaextrakt (*Kaempferia galanga* oder *Alpinia galanga*).

5

Die scharf schmeckenden pflanzlichen Extrakte können aus den entsprechenden frischen oder getrockneten Pflanzen oder Pflanzenteilen, insbesondere aber aus weißen, grünen oder schwarzen Pfefferkörnern, Wasserpfefferkörnern, Zwiebeln und Knoblauch, Rettichwurzel, Meerrettich, Senfkörnern, Sonnenhutwurzeln, Bertramwurzel, Pflanzenteilen der *Zanthoxylum*-Arten, Pflanzenteilen der *Spilanthes*-Arten, Chilischoten, Paradieskörnern oder Ingwer- oder Galangawurzeln gewonnen werden, dergestalt, dass man die getrockneten Pflanzenteile, die vorzugsweise vorher zerkleinert wurden, mit einem für Nahrungs- und Genussmittel geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise aber Ethanol, Wasser, Hexan oder Heptan oder Ethanol/Wasser-Gemischen, bei 0°C bis zum Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels oder Gemisches extrahiert, anschließend filtriert und das Filtrat ganz oder teilweise eingeengt, vorzugsweise durch Destillation, Gefrier- oder Sprühtröcknung. Der so erhaltene Rohextrakt kann dann noch weiter aufgearbeitet werden, beispielsweise mit Wasserdampf bei Drücken von 0,01 mbar bis Normaldruck 10 behandelt und/oder in einem für Nahrungs- und Genussmittel geeigneten Lösungsmittel aufgenommen werden.

15

15

20

Ein für Nahrungs- und Genussmittel geeignetes Lösungsmittel kann beispielsweise sein: Wasser, Ethanol, Methanol, Propylenglycol, Glycerin, Aceton, Dichlormethan, Diethylether, Hexan, Heptan oder superkritisches Kohlendioxid oder Gemische der vorgenannten Lösungsmittel.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind der Ernährung oder dem Genuss dienende Zubereitungen, enthaltend die erfindungsgemäßen Mandelsäurealkylamide in einer wirksamen Menge und gegebenenfalls andere übliche Grund-, Hilfs- und Zusatzstoffe für Nahrungs- und Genussmittel. Sie enthalten in der Regel 0,000001 25

30

Gew.-% bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,0001 bis 1 Gew.-%, insbesondere aber 0,0001
Gew.-% bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, an den
Mandelsäurealkylamiden sowie Gemischen derselben. Weitere übliche Grund-,
Hilfs- und Zusatzstoffe für Nahrungs- oder Genussmittel können in Mengen von
5 0,000001 bis 99,999999 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 80 Gew.-%, bezogen auf das
Gesamtgewicht der Zubereitung, enthalten sein. Ferner können die Zubereitungen
Wasser in einer Menge bis zu 99,999999 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%,
bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, aufweisen.

10 Die der Ernährung oder dem Genuss dienenden Zubereitungen im Sinne der Erfin-
dung sind z.B. Backwaren (z.B. Brot, Trockenkekse, Kuchen, sonstiges Gebäck),
Süßwaren (z.B. Schokoladen, Fruchtgummi, Hart- und Weichkaramellen,
Kaugummi), alkoholische oder nicht-alkoholische Getränke (z.B. Kaffee, Tee, Wein,
weinhaltige Getränke, Bier, bierhaltige Getränke, Liköre, Schnäpse, Weinbrände,
15 fruchthaltige Limonaden, isotonische Getränke, Erfrischungsgetränke, Nektare, Obst-
und Gemüsesäfte, Frucht- oder Gemüsesaftzubereitungen), Instantgetränke, Fleisch-
produkte (z.B. Schinken, Frischwurst- oder Rohwurstzubereitungen), Eier oder
Eiprodukte (Trockenei, Eiweiß, Eigelb), Getreideprodukte (z.B. Frühstückscerealien,
Müsliriegel), Milchprodukte (z.B. Milchgetränke, Milcheis, Joghurt, Kefir,
20 Frischkäse, Weichkäse, Hartkäse, Trockenmilchpulver, Molke, Butter, Buttermilch),
Fruchtzubereitungen (z.B. Konfitüren, Fruchteis, Fruchtsoßen), Gemüsezube-
reitungen (z.B. Ketchup, Soßen, Trockengemüse), Knabberartikel (z.B. gebackene
oder frittierte Kartoffelchips oder Kartoffelteigprodukte, Extrudate auf Mais- oder
Erdnussbasis), Produkte auf Fett- und Ölbasis oder Emulsionen derselben (z.B.
25 Mayonnaise, -Remoulade, -Dressings), Fertiggerichte- und- Suppen, - Gewürze,
Würzmischungen sowie insbesondere Aufstreuwürzungen (Seasonings), die im
Snackbereich Anwendung finden. Die Zubereitungen im Sinne der Erfindung können
auch als Halbfertigware zur Herstellung weiterer der Ernährung oder dem Genuss
dienenden Zubereitungen dienen. Die Zubereitungen im Sinne der Erfindung können
30 auch in Form von Kapseln, Tabletten (nichtüberzogene sowie überzogene Tabletten,
z.B. magensaftresistente Überzüge), Dragees, Granulaten, Pellets, Feststoff-

mischungen, Dispersionen in flüssigen Phasen, als Emulsionen, als Pulver, als Lösungen, als Pasten oder als andere schluck- oder kaubare Zubereitungen als Nahrungsergänzungsmittel vorliegen.

5 Besonders vorteilhaft hat sich auch erwiesen, dass die erfindungsgemäßen Mandelsäurealkylamide, insbesondere die erfindungsgemäßen Mandelsäurealkylamide in Kombination mit scharf schmeckenden pflanzlichen Extrakten, den scharfen Geschmack von Alkohol in alkoholischen Getränken oder Zubereitungen aus alkoholischen Getränken imitieren können und es damit möglich ist, den Alkoholgehalt 10 in alkoholischen Getränken oder in Zubereitungen aus alkoholischen Getränken bei gleichbleibender sensorischer Beurteilung niedriger einzustellen.

15 Besonders vorteilhaft hat sich auch erwiesen, dass die erfindungsgemäßen Mandelsäurealkylamide, den scharfen Geschmack von Capsaicin, Dihydrocapsaicin und Nonivamid imitieren können und es damit möglich ist, den Capsaicingehalt in den der Ernährung, der Mundhygiene oder dem Genuss dienenden Zubereitungen bei gleichbleibender sensorischer Beurteilung niedriger einzustellen.

20 Ein weitere bevorzugte Ausführung der Erfindung sind der Mundhygiene dienende Zubereitungen, insbesondere Zahnpflegemittel wie Zahnpasten, Zahngle, Zahnpulver, Mundwässer, Kaugummis und andere Mundpflegemittel, enthaltend die Mandelsäurealkylamide in einer wirksamen Menge und gegebenenfalls andere übliche Grund-, Hilfs- und Zusatzstoffe für solche Zubereitungen. Sie enthalten in der Regel 0,000001 Gew.-% bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,0001 bis 1 Gew.-%, 25 -insbesondere aber 0,0001 Gew.-% bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, an den Mandelsäurealkylamiden sowie Gemischen derselben. Weitere übliche Grund-, Hilfs- und Zusatzstoffe für die der Mundhygiene dienenden Zubereitungen können in Mengen von 0,000001 bis 99,999999 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 80 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, 30 enthalten sein. Ferner können die Zubereitungen Wasser in einer Menge bis zu

99,999999 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, aufweisen.

Zahnpflegemittel, enthalten die erfindungsgemäßen Mandelsäurealkylamide, 5 bestehen im allgemeinen aus einem abrasiven System (Schleif- oder Poliermittel), wie z.B. Kieselsäuren, Calciumcarbonaten, Calciumphosphaten, Aluminiumoxiden und/oder Hydroxylapatiten, aus oberflächenaktiven Substanzen, wie z.B. Natriumlaurylsulfat, Natriumlaurylsarcosinat und/oder Cocamidopropylbетain, aus Feuchthaltemitteln, wie z.B. Glycerin und/oder Sorbit, aus Verdickungsmitteln, wie z.B. 10 Carboxymethylcellulose, Polyethylenglycolen, Carrageenanen und/oder Laponiten®, aus Süßstoffen, wie z.B. Saccharin, aus Stabilisatoren und aus aktiven Wirkstoffen, wie z.B. Natriumfluorid, Natriummonofluorophosphat, Zinndifluorid, quartären Ammoniumfluoriden, Zinkcitrat, Zinksulfat, Zinnyrophosphat, Zinndichlorid, 15 Mischungen verschiedener Pyrophosphate, Triclosan, Cetylpyridiniumchlorid, Aluminiumlactat, Kaliumcitrat, Kalumnitrat, Kaliumchlorid, Strontiumchlorid, Wasserstoffperoxid, Aromen und/oder Natriumbicarbonat.

Kaugummis, enthalten die erfindungsgemäßen Mandelsäurealkylamide, bestehen im allgemeinen aus einer Kaugummibase, d.h. einer beim Kauen plastische werdenden 20 Kaumasse, aus Zuckern verschiedener Arten, Zuckeraustauschstoffen, Süßstoffen, Zuckeralkoholen, Feuchthaltemitteln, Verdickern, Emulgatoren, Stabilisatoren und Aromen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen, enthaltend die erfindungsgemäßen Mandelsäurealkylamide können dergestalt hergestellt werden, dass die erfindungsgemäßen Mandelsäurealkylamide als Substanz, als Lösung oder in Form eines Gemisches mit einem festen oder flüssigen Trägerstoff in die der Ernährung, der Mundhygiene oder dem Genuss dienenden Zubereitungen eingearbeitet werden. 25

Zur Herstellung der Zubereitungen können in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform die erfindungsgemäßen Mandelsäurealkylamide und gegebenen-falls

andere Bestandteile der erfindungsgemäßen Zubereitung auch vorher in Emulsionen, in Liposomen, z.B. ausgehend von Phosphatidylcholin, in Microsphären, in Nanosphären oder auch in Kapseln aus einer für Lebens- und Genussmittel geeigneten Matrix, z.B. aus Stärke, Stärkederivaten, anderen Polysacchariden, 5 natürlichen Fetten, natürlichen Wachsen oder aus Proteinen, z.B. Gelatine, einge-arbeitet werden. Eine weitere Ausführungsform besteht darin, dass die erfindungsgemäßen Mandelsäurealkylamide vorher mit geeigneten Komplexbildnern, beispielsweise mit Cyclodextrinen oder Cyclodextrinderivaten, bevorzugt β -Cyclodextrin, komplexiert werden und in dieser Form eingesetzt werden.

10

Als andere Bestandteile für die erfindungsgemäßen, der Ernährung oder dem Genuss dienenden Zubereitungen können weitere übliche Grund-, Hilfs- und Zusatzstoffe für Nahrungs- oder Genussmittel verwendet werden, z.B. Wasser, Gemische frischer oder prozessierter, pflanzlicher oder tierischer Grund- oder Rohstoffe (z.B. rohes, 15 gebratenes, getrocknetes, fermentiertes, geräuchertes und/oder gekochtes Fleisch, Ei, Knochen, Knorpel, Fisch, Krusten- und Schalentiere, Gemüse, Früchte, Kräuter, Nüsse, Gemüse- oder Fruchtsäfte oder -pasten oder deren Gemische), verdauliche oder nicht verdauliche Kohlenhydrate (z.B. Saccharose, Maltose, Fructose, Glucose, Dextrine, Amylose, Amylopektin, Inulin, Xylane, Cellulose), Zuckeralkohole (z.B. Sorbit, Mannitol, Xylitol), natürliche oder gehärtete Fette (z.B. Talg, Schmalz, Palmfett, Kokosfett, gehärtetes Pflanzenfett), fette Öle (z.B. Sonnenblumenöl, Erdnussöl, Maiskeimöl, Distelöl, Olivenöl, Walnussöl, Fischöl, Sojaöl, Sesamöl), Fettsäuren oder deren Salze (z.B. Kaliumstearat, Kaliumpalmitat), proteinogene oder nicht-proteinogene Aminosäuren und verwandte Verbindungen (z.B. Taurin, Kreatin, 20 Kreatinin), Peptide, native- oder prozessierte Proteine (z.B. Gelatine), Enzyme (z.B. Peptidasen, Glucosidasen, Lipasen), Nukleinsäuren, Nucleotide (Inositolphosphat), geschmacksmodulierende Stoffe (z.B. Natriumglutamat, 2-Phenoxypropionsäure), Emulgatoren (z.B. Lecithine, Diacylglycerole), Stabilisatoren (z.B. Carageenan, Alginat, Johannisbrotkernmehl, Guarkeimmehl), Konservierungsstoffe (z.B. Benzoe-säure, Sorbinsäure), Antioxidantien (z.B. Tocopherol, Ascorbinsäure), Chelatoren 25 (z.B. Citronensäure), organische oder anorganische Säuerungsmittel (z.B. Äpfelsäure,

- 25 -

Essigsäure, Citronensäure, Weinsäure, Phosphorsäure), Bitterstoffe (z.B. Chinin, Coffein, Limonin), Süßstoffe (z.B. Saccharin, Cyclamat, Aspartam, Neotam, Neohesperidindi-hydrochalkon), mineralische Salze (z.B. Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Natriumphosphate), die enzymatische Bräunung verhindernde Stoffe (z.B. Sulfit, Ascorbinsäure), etherische Öle, Pflanzenextrakte, natürliche oder synthetische Farbstoffe oder Farbpigmente (z.B. Carotinoide, Flavonoide, Anthocyane, Chlorophyll und deren Derivate), Gewürze, sowie Riechstoffe, synthetische, natürliche oder naturidentische Aroma- und Geschmackstoffe.

10 Bevorzugt können die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch noch eine Aromakomposition enthalten, um den Geschmack und/oder Geruch der Zubereitung abzurunden und zu verfeinern. Geeignete Aromakompositionen enthalten z.B. synthetische, natürliche oder naturidentische Aromastoffe sowie Riechstoffe, insbesondere aber auch andere scharf schmeckende und/oder wärmeerzeugende Substanzen oder

15 Pflanzenextrakte.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitungen als Halbfertigwaren zur Aromatisierung von daraus gefertigten Zubereitungen als Fertigwaren.

20

BeispieleDarstellung der Amide

5 Die Mandelsäure (2,53 mmol) und *N*-Hydroxysuccinimid (2,53 mmol) werden in trocknem 1,4-Dioxan (20 ml) unter Stickstoff vorgelegt und bei Raumtemperatur wird *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (2,53 mmol) zugegeben. Die trübe werdende Mischung wird bei Raumtemperatur 16 h gerührt und über eine Glasfritte (P3) filtriert. Das Filtrat wird zu einer Lösung des Amins oder Ammoniumhydrochlorids (3,03 mmol) in Wasser (10 ml) gegeben und NaHCO₃ (3,03 mmol) hinzugefügt. Die resultierende Mischung wird bei 50 °C 1,5 h gerührt, dann mit 5 %-Salzsäure auf pH 10 < 2 gebracht, mit Essigsäureethylester 3-mal extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. und gegebenenfalls nochmals mit Salzsäure gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei 40°C/230-20 mbar eingedampft. Der Rückstand wird ggfs. an Kieselgel 60 chromatographiert und/oder umkristallisiert.

15

20

25

Beispiel 1: 2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxy-N-heptylessigsäureamid:
Ausbeute: 28 % nach Rekrystallisation; Reinheit > 98 % (HPLC); HPLC-MS (APCI⁺) *m/z* = 266,11 (100 %, [M+H]⁺), 249,35 (84,6 %, [M-HO+H]⁺), 530,61 (22,6 %, [2M+H]⁺); ¹H-NMR (200 MHz; CD₃OD) δ = 7,23 (2H, m, AA'), 6,74 (2H, m, BB'), ca. 4,9 ppm (s, unter D₂O-Signal), 3,21 (2H, t, 7 Hz), 1,50 (2H, m), 1,40-1,20 (8H, m), 0,88 (3H, t, 7 Hz) ppm; ¹³C-NMR (50 Hz, CD₃OD) 175,68 (C), 158,36 (C), 132,55 (C), 129,15 (2 x CH), 115,95 (2 x CH), 75,12 (CH), 40,10 (CH₂), 39,98 (CH₂), 32,91 (CH₂), 30,49 (CH₂), 30,05 (CH₂), 27,82 (CH₂), 23,61 (CH₂), 14,43 (CH₃) ppm.

30

Beispiel 2: 2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid:
Ausbeute: 52 % nach Rekrystallisation; Reinheit > 95 % (HPLC); HPLC-MS (APCI⁺) *m/z* = 280,07 (100 %, [M+H]⁺), 262,61 (84, %, [M-H₂O+H]⁺), 558,68 (15,3 %, [2M+H]⁺); ¹H-NMR (200 MHz; CD₃OD) δ = 7,23 (2H, m, AA'), 6,74 (2H, m, BB'), 4,89 ppm (s, unter D₂O-Signal), 3,21 (2H, t, 7 Hz), 1,50 (2H, m), 1,40-1,20

(10H, m), 0,89 (3H, t, 7 Hz) ppm; ^{13}C -NMR (50 Hz, CD₃OD) 175,60 (C), 158,36 (C), 132,55 (C), 129,15 (2 x CH), 115,95 (2 x CH), 75,11 (CH), 40,10 (CH₂), 39,98 (CH₂), 32,91 (CH₂), 30,48 (CH₂), 30,34 (2 x CH₂), 27,87 (CH₂), 23,68 (CH₂), 14,44 (CH₃) ppm.

5

Beispiel 3: 2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid:

Ausbeute: 76 % nach Rekristallisation; Reinheit > 90 % (HPLC); HPLC-MS (APCI+) m/z = 294,10 (100 %, [M+H]⁺), 276,51 (61,8 %, [M-H₂O+H]⁺), 586,75 (6,45 %, [2M+H]⁺); ^1H -NMR (200 MHz; CD₃OD) δ = 7,22 (2H, m, AA'), 6,71 (2H, m, BB'), 4,89 ppm (s, unter D₂O-Signal), 3,21 (2H, t, 7 Hz), 1,50 (2H, m), 1,40-1,20 (12H, m), 0,88 (3H, t, 7 Hz) ppm; ^{13}C -NMR (50 Hz, CD₃OD) 175,59 (C), 158,36 (C), 132,54 (C), 129,15 (2 x CH), 115,95 (2 x CH), 75,09 (CH), 39,98 (CH₂), 32,99 (CH₂), 30,63 (CH₂), 30,47 (CH₂), 30,38 (CH₂), 30,34 (CH₂), 27,87 (CH₂), 23,69 (CH₂), 14,45 (CH₃) ppm.

15

Beispiel 4: 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid:

Ausbeute: 16 % nach Chromatographie; HRMS(Direkteinlass): gemessen 295,17650, berechnet 295,17834 für C₁₆H₂₅NO₄; HPLC-MS (ESI+) m/z = 277,95 (100 %, [M-H₂O+H]⁺), 295,80 (92,76 %, [M+H]⁺), 590,63 (23,3 %, [2M+H]⁺); ^1H -NMR (200 MHz; CD₃OD) δ = 6,84 (1H, m), 6,73-6,71 (2H, m), 4,84 ppm (1H, s), 3,21 (2H, t, 7 Hz), 1,50 (2H, m), 1,40-1,20 (10H, m), 0,89 (3H, t, 7 Hz) ppm; ^{13}C -NMR (50 Hz, CD₃OD) 175,57 (C), 146,25 (C), 146,09 (C), 133,14 (C), 119,61 (CH), 115,93 (CH), 115,08 (CH), 75,22 (CH), 40,03 (CH₂), 32,92 (CH₂), 30,49 (CH₂), 30,35 (2 x CH₂), 27,90 (CH₂), 23,68 (CH₂), 14,45 (CH₃) ppm.

25

Beispiel 5: 2-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-heptylessigsäureamid:

Ausbeute: 47 % nach Chromatographie; Reinheit > 95 % (HPLC); HPLC-MS (APCI+) m/z = 278,51 (100 %, [M+H-H₂O]⁺), 295,97 (84,6 %, [M+H]⁺), 590,81 (20,4 %, [2M+H]⁺); HRMS(Direkteinlass): gemessen 295,17699, berechnet 295,17834 für C₁₆H₂₅NO₄; ^1H -NMR (400 MHz; CD₃OD; mit Wasserunterdrückung) δ = 6,89 (1H, s), 6,86 (2H, m), ca. 4,9 ppm (unterdrückt), 3,83 (3H, s), 3,22 (2H, td, 7

Hz, 1 Hz), 1,51 (2H, tt, 7 Hz, 7 Hz), 1,35-1,22 (8H, m), 0,90 (3H, t, 7 Hz) ppm; ^{13}C -NMR (100 Hz, CD_3OD) 175,67 (C), 149,03 (C), 147,59 (C), 134,75 (C), 119,56 (CH), 114,97 (CH), 112,41 (CH), 75,25 (CH), 56,43 (CH_3), 40,08 (CH_2), 32,99 (CH_2), 30,57 (CH_2), 30,14 (CH_2), 27,90 (CH_2), 23,67 (CH_2), 14,46 (CH_3) ppm.

5

Beispiel 6: 2-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid:

Ausbeute: 36 % nach Chromatographie; Reinheit > 95 % (HPLC); HPLC-MS (APCI+) m/z = 292,66 (100 %, $[\text{M}+\text{H} \text{ H}_2\text{O}]^+$), 310,01 (69,6 %, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 618,83 (46 %, $[2\text{M}]^+$); HRMS(Direkteinlass): gemessen 309,19519, berechnet 309,19400 für $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_4$; ^1H -NMR (400 MHz; CD_3OD ; mit Wasserunterdrückung) δ = 6,88 (1H, m), 6,85 (2H, m), ca. 4,9 ppm (unterdrückt), 3,83 (3H, s), 3,21 (2H, td, 7 Hz, 1 Hz), 1,50 (2H, m), 1,40-1,22 (10H, m), 0,88 (3H, t, 7 Hz) ppm;

10

Beispiel 7: 2-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid:

Ausbeute: 50 %, farblose Kristalle; Reinheit > 95 % (HPLC); HPLC-MS (APCI+) m/z = 324,16 (100 %, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 306,60 (80 %, $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$), 646,88 (47 %, $[2\text{M}+\text{H}]^+$); HRMS(Direkteinlass): gemessen 323,20822, berechnet 323,20966 für $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_4$; ^1H -NMR (200 MHz; CD_3OD) δ = 6,88 (1H, m), 6,86 (2H, m), 4,87 ppm (1H, s), 3,82 (3H, s), 3,21 (2H, t, 7 Hz), 1,51 (2H, m), 1,40-1,25 (12H, m), 0,88 (3H, t, 7 Hz) ppm;

20

Beispiel 8: 2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-heptylessigsäureamid:

Ausbeute: quantitativ; Reinheit > 95 % (HPLC); HPLC-MS (APCI+) m/z = 278,61 (100 %, $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$), 296,17 (27 %, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 590,78 (12 %, $[2\text{M}+\text{H}]^+$); HRMS(Direkteinlass): gemessen 295,17679; berechnet 295,17834 für $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4$; ^1H -NMR (200 MHz; CD_3OD ; mit Wasserunterdrückung) δ = 7,00 (1H, d, 2 Hz), 6,86 (1H, dd, 8 Hz, 2 Hz), 6,74 (1H, d, 8 Hz), ca. 4,9 ppm (unterdrückt), 3,83 (3H, s), 3,21 (2H, td, 7 Hz, 1 Hz), 1,50 (2H, m), 1,40-1,20 (12H, m), 0,89 (3H, t, 7 Hz) ppm; ^{13}C -NMR (50 Hz, CD_3OD) 175,60 (C), 148,74 (C), 147,49 (C), 133,17 (C), 120,76 (CH), 115,82 (CH), 111,34 (CH), 75,36 (CH), 56,27 (CH_3), 40,01 (CH_2), 32,96 (CH_2), 30,55 (CH_2), 30,11 (CH_2), 27,87 (CH_2), 23,65 (CH_2), 14,44 (CH_3) ppm.

25

30

Beispiel 9: 2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid:

Ausbeute: 76 % nach Chromatographie; Reinheit > 95 % (HPLC); HPLC-MS (APCI+) m/z = 292,40 (100 %, $[M+H-H_2O]^+$), 309,90 (31 %, $[M+H]^+$), 618,71 (5 %, $[2M+H]^+$); HRMS(Direkteinlass): gemessen 309,19209, berechnet 309,19400 für C₁₇H₂₇NO₄; ¹H-NMR (200 MHz; CD₃OD) δ = 7,01 (1H, d, 2 Hz), 6,88 (1H, dd, 8 Hz, 2 Hz), 6,76 (1H, d, 8 Hz), ca. 4,9 ppm (unter dem HDO-Signal), 3,85 (3H, s), 3,21 (2H, td, 7 Hz, 1 Hz), 1,51 (2H, m), 1,38-1,22 (10H, m), 0,89 (3H, t, 7 Hz) ppm; ¹³C-NMR (50 Hz, CD₃OD) 175,60 (C), 148,76 (C), 147,50 (C), 133,19 (C), 120,78 (CH), 115,83 (CH), 111,37 (CH), 75,36 (CH), 56,29 (CH₃), 40,02 (CH₂), 32,96 (CH₂), 30,56 (CH₂), 30,41 (2 \square CH₂), 27,92 (CH₂), 23,73 (CH₂), 14,45 (CH₃) ppm.

Beispiel 10: 2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid:

Ausbeute: 1,5 g nach Chromatographie; Reinheit > 95 % (HPLC); HPLC-MS (APCI+) m/z = 306,43 (100 %, $[M+H-H_2O]^+$), 323,21 (22,5 %), 324,08 (21,8 %, $[M+H]^+$); HRMS(Direkteinlass): gemessen 323,20855, berechnet 323,20966 für C₁₈H₂₉NO₄; ¹H-NMR (200 MHz; CD₃OD; mit Wasserunterdrückung) δ = 7,01 (1H, d, 2 Hz), 6,88 (1H, dd, 8 Hz, 2 Hz), 6,74 (1H, d, 8 Hz), ca. 4,9 ppm (unterdrückt), 3,85 (3H, s), 3,22 (2H, td, 7 Hz, 1 Hz), 1,60-1,40 (2H, m), 1,40-1,20 (12H, m), 0,89 (3H, t, 7 Hz) ppm; ¹³C-NMR (50 Hz, CD₃OD) 175,57 (C), 148,72 (C), 147,47 (C), 133,14 (C), 120,75 (CH), 115,81 (CH), 111,33 (CH), 75,33 (CH), 56,26 (CH₃), 39,99 (CH₂), 33,04 (CH₂), 30,68 (CH₂), 30,53 (CH₂), 30,43 (CH₂), 30,38 (CH₂), 27,91 (CH₂), 23,72 (CH₂), 14,47 (CH₃) ppm.

25 **Beispiel 11: Verkostung der Mandelsäurealkylamide**

Die zu verkostende Substanz wird in Ethanol gelöst und die ethanolische Lösung dann mit 11%iger Zuckerlösung verdünnt (Endkonzentration: c). Zur Verkostung werden jeweils ca. 5 ml der Zuckerlösung heruntergeschluckt. Wenn der Schwellenwert der Substanz bekannt ist, wird für die Verkostung ein Wert knapp über dem Schwellenwert gewählt. Eine Gruppe von 6 - 8 Prüfern hat die Lösungen verkostet.

- 30 -

Der Schärfeeindruck wurde wenn möglich auf einer Skala 1 (sehr schwach) - 9 (sehr stark) eingeschätzt.

a) Profil 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid (Nr. 4):
5 10 ppm: Schärfe entwickelt sich langsam; stechend, kratzend, leicht würzig; Einschätzung der Schärfe 5.

b) Profil 2-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid (Nr. 6):
10 1 ppm: leicht scharf, vor Allem auf der Zunge, leichtes Tingling, verschwindet schnell wieder; Einschätzung der Schärfe 3.

c) Profil 2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-heptylessigsäureamid (Nr. 8):
15 10 ppm: Schärfe entwickelt sich; brennend, leicht überreif; Einschätzung der Schärfe 7.

d) Profil 2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid (Nr. 9):
20 1 ppm: erst gar keine Schärfe, entwickelt sich schlagartig, sehr intensiv und langanhaltend, Ingwerschärfe; Einschätzung der Schärfe 8.

e) Profil 2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid (Nr. 10):
25 10 ppm: Schärfe setzt sofort ein; ähnlich zu Capsaicin; Einschätzung der Schärfe 8.

f) Profil Dihydrocapsaicin:
30 100 ppb: leicht verzögert einsetzende Wirkung im Rachenraum, brennend, aggressiv, keine Wärmeentwicklung.

g) Profil N-(3-Methoxy-4-hydroxybenzyl)nonansäureamid

200 ppb: leicht verzögert einsetzende Wirkung im Rachenraum, wenig Schärfe auf der Zunge, stechend, keine Wärmeentwicklung

5 Beispiel 12: Anwendung in einer Zahnpasta als Aromastoff

Teil	Inhaltsstoff	Einsatz in Gew.-%
A	demineralisiertes Wasser	22,00
	Sorbitol (70%)	45,00
	Solbrol® M, Natriumsalz (Bayer AG, p-Hydroxybenzoësäurealkylester)	0,15
	Trinatriumphosphat	0,10
	Saccharin, 450 fach	0,20
	Natriummonofluorophosphat	1,12
	Polyethylenglycol 1500	5,00
B	Sident 9 (abrasives Siliciumdioxid)	10,00
	Sident 22 S (verdickendes Siliciumdioxid)	8,00
	Natriumcarboxymethylcellulose	0,90
	Titandioxid	0,50
C	demineralisiertes Wasser	4,53
	Natriumlaurylsulfat	1,50
D	Aroma, enthaltend 0,1 % 2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid	1

Die Inhaltsstoffe der Teile A und B werden jeweils für sich vorgemischt und zusammen unter Vakuum bei 25 – 30°C 30 min gut verrührt. Teil C wird vormischt und zu A und B gegeben; D wird hinzugefügt und die Mischung unter Vakuum bei 25 - 30°C 30 min gut verrührt. Nach Entspannung ist die Zahnpasta fertig und kann abgefüllt werden.

Beispiel 13: Anwendung in einem zuckerfreien Kaugummi als Aromastoff

Teil	Inhaltsstoff	Einsatz in Gew.-%
A	Kaugumminibase, Company „Jagum T“	30,00
B	Sorbit, pulverisiert	39,00
	Isomalt® (Palatinit GmbH)	9,50
	Xylit	2,00
	Mannit	3,00
	Aspartam®	0,10
	Acesulfam® K	0,10
	Emulgum® (Colloides Naturels, Inc.)	0,30
C	Sorbitol, 70%	14,00
	Glycerin	1,00
D	Aroma, enthaltend 0,1 % 2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-heptylessigsäureamid	1

Teile A bis D werden gemischt und intensiv geknetet. Die Rohmasse kann z.B. in
5 Form von dünnen Streifen zu verzehrsfertigen Kaugummis verarbeitet werden.

Beispiel 14: Anwendung in einem Mundwasser als Aromastoff

Teil	Inhaltsstoff	Gehalt (%)
A	Ethanol	10,00
	Cremophor® CO 40 (BASF, Detergenz)	1,00
	Benzoesäure	0,12
	Aroma, enthaltend 0,4 % 2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid	0,25
B	demineralisiertes Wasser	83,46
	Sorbitol, 70%	5,00
	Natriumsaccharin 450	0,07
	L-Blue 5000 e.c., 1% in Wasser (Farbstoff)	0,10

- 33 -

Die Inhaltsstoffe der Teile A und B werden jeweils für sich gemischt. Teil B wird langsam in Teil A eingerührt, bis die Mischung homogen ist.

5 Beispiel 15: Anwendung in Kombination mit einem scharfen Pflanzenextrakt als Alkoholverstärker

Vergleichsprobe Likörbase 10%vol

10 7,39 kg Alkohol, p.A.-Ware
20 kg Invertzuckersirup, 66,5 % Trockenmasse
72,61 kg Wasser
Summe 100 kg

15 Likörbase 5,5%vol

4,06 kg Alkohol, p.A.-Ware
20 kg Invertzuckersirup, 66,5 % Trockenmasse
75,94 kg Wasser
20 Summe 100 kg

Version A: Likörbase 5,5 %vol + 0,3 % einer 10 %igen Lösung eines Paradieskörnerextrakts in Ethanol

25 Version B: Likörbase 5,5 -%vol + 0,075% -einer 10 %igen -Lösung- eines- Paradieskörnerextrakts in Ethanol + 0,02% einer Lösung von 2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid 1%ig in Ethanol (entspricht 2 ppm).

30 Bei Version B wird sensorisch die Alkoholschärfe der Vergleichsprobe besser imitiert als in Version A. Version A und die Vergleichsprobe sind sensorisch sehr

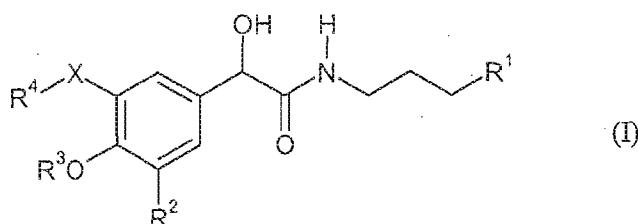
- 34 -

ähnlich zu bewerten.

Patentansprüche

1. Verwendung von Mandelsäurealkylamiden der allgemeinen Formel (I)

5



wobei

X eine Einfachbindung oder ein Sauerstoffatom darstellt

10

und

15

R¹ einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen oder einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen darstellt

und

20

R² ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe O-R⁵ darstellt

und

25

R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Niederalkylrest oder einen Niederalkenylrest darstellt

oder

R³ und R⁴ zusammen eine Gruppe -CR⁶R⁷- darstellt

und

5

R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkylreste oder Niederalkenylreste darstellen,

10 und deren verschiedenen Stereoisomeren oder deren Gemische als Aromastoffe.

2. Verwendung von

2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxy-N-heptylessigsäureamid,

2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid,

15 2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid,

2-(4-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-heptylessigsäureamid,

2-(4-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid,

2-(4-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid,

2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid,

20 2-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-heptylessigsäureamid,

2-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid,

2-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid,

2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-heptylessigsäureamid,

2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid,

25 - 2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid,

und

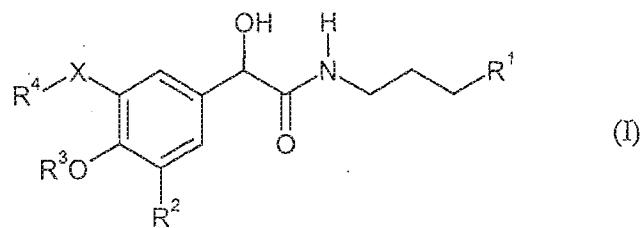
2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-(7-methyl-1-octyl)essigsäureamid

und deren verschiedenen Stereoisomeren oder deren Gemische

30 als Aromastoffe.

- 37 -

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei Aromastoff Scharfstoff oder Aromastoff mit einem wärmeerzeugenden Effekt bedeutet.
4. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 in der Ernährung oder dem Genuss dienenden Zubereitungen.
5. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 in der Mundhygiene dienenden Zubereitungen.
- 10 6. Der Ernährung, der Mundhygiene oder dem Genuss dienende Zubereitungen, enthaltend Mandelsäurealkylamiden der allgemeinen Formel (I)



15 wobei

X eine Einfachbindung oder ein Sauerstoffatom darstellt

und

20 R¹ einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen oder einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen darstellt

25 und

- 38 -

R^2 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe $O-R^5$ darstellt

und

5

R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Niederalkylrest oder einen Niederalkenylrest darstellt

oder

10

R^3 und R^4 zusammen eine Gruppe $-CR^6R^7-$ darstellt

und

15

R^6 und R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkylreste oder Niederalkenylreste darstellen,

und deren verschiedenen Stereoisomeren oder deren Gemische.

20

7. Zubereitungen nach Anspruch 6, enthaltend mindestens eine weitere scharf schmeckende oder wärmeerzeugende Substanz.

8. Zubereitungen nach Anspruch 6, enthaltend mindestens einen scharf schmeckenden pflanzlichen Extrakt.

25

9. Zubereitungen nach Anspruch 6, enthaltend mindestens eine weitere scharf schmeckende oder wärmeerzeugende Substanz und mindestens einen scharf schmeckenden pflanzlichen Extrakt.

30

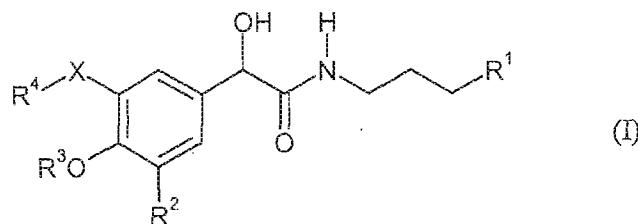
10. Als Halbfertigwaren vorliegende Zubereitungen nach mindestens einem der Ansprüche 6 bis 9.

- 39 -

11. Als Riech-, Aroma- und Geschmacksstoffkompositionen sowie Würzmischungen vorliegende Zubereitungen nach mindestens einem der Ansprüche 6 bis 10.

5

12. Mandelsäurealkylamide der allgemeinen Formel (I)



10 wobei

R^1 einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen oder einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen darstellt und

15

R^2 ein Wasserstoffatom darstellt,

und

20 entweder

X eine Einfachbindung,

R^3 einen Niederalkylrest oder einen Niederalkenylrest und

25

R^4 Wasserstoff darstellen

- 40 -

oder

X ein Sauerstoffatom,

5 R³ Wasserstoff und

R⁴ einen Niederalkylrest oder einen Niederalkenylrest darstellt

oder

10 X ein Sauerstoffatom,

R³ einen Niederalkylrest oder einen Niederalkenylrest und

15 R⁴ Wasserstoff darstellt

und deren verschiedenen Stereoisomeren oder deren Gemische mit der Ausnahme, dass X ein Sauerstoffatom, R¹ 1-Pentyl, R² und R³ Wasserstoff und R⁴ Methyl darstellen.

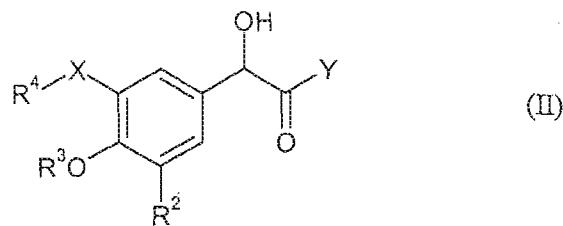
20

13. 2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxy-N-heptylessigsäureamid,
2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid,
2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid,
2-(4-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-heptylessigsäureamid,
-25 2-(4-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-octylessigsäureamid,
2-(4-Methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid,
2-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-heptylessigsäureamid,
2-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid,
2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-heptylessigsäureamid,
30 2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-nonylessigsäureamid,
und

- 41 -

2-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-N-(7-methyl-1-octyl)essigsäureamid.

14. Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 12 oder 13, dadurch
5 gekennzeichnet, dass eine Mandelsäure der allgemeinen Formel II



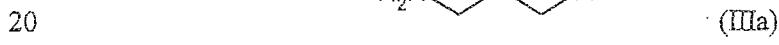
wobei

10 X, R^2, R^3 und R^4 die in Anspruch 12 genannte Bedeutung haben,

und

15 Y eine aktivierte Abgangsgruppe darstellt,

oder Derivaten, deren OH-Gruppen mit Schutzgruppen geschützt sind,
mit einem Alkylamin der allgemeinen Formel (IIIa)



oder einem Alkylammoniumsalz der allgemeinen Formel (IIIb)



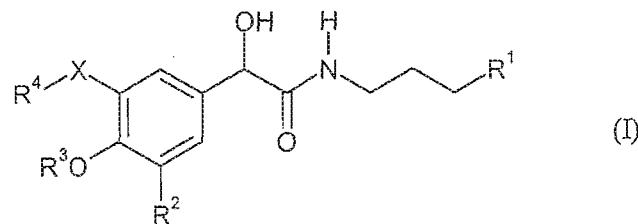
25

wobei R^1 die oben angeführte Bedeutung hat und A^- ein anorganisches oder organisches Anion bedeutet,

5 gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln und/oder Hilfsbasen umgesetzt und gegebenenfalls die Schutzgruppen der OH-Gruppen abgespalten werden.

15. Verwendung der Mandelsäurealkylamide nach Ansprüchen 1 bis 2 in kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen.

10 16. Kosmetische oder dermatologische Zubereitungen, enthaltend Mandelsäurealkylamide der allgemeinen Formel (I)



15 wobei

X eine Einfachbindung oder ein Sauerstoffatom darstellt

und

20 R^1 einen linearen oder verzweigten Alkyrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen oder einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen darstellt

25 und

- 43 -

R^2 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe $O-R^5$ darstellt

und

5

R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Niederalkylrest oder einen Niederalkenylrest darstellt

oder

10

R^3 und R^4 zusammen eine Gruppe $-CR^6R^7-$ darstellt

und

15

R^6 und R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkylreste oder Niederalkenylreste darstellen.

und deren verschiedenen Stereoisomeren oder deren Gemische.

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/06292A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C235/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WALPOLE C S J ET AL: "ANALOGUES OF CAPSAICIN WITH AGONIST ACTIVITY AS NOVEL ANALGESIC AGENTS; STRUCTURE-ACTIVITY STUDIES. 2. THE AMIDE BOND B-REGION" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 36, no. 16, 1993, pages 2373-2380, XP001145824 ISSN: 0022-2623 cited in the application Verbindung 8e table 1 ----</p> <p>-----</p> <p>-----</p>	12

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

11 September 2003

19/09/2003

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Richter, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/06292

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 98258 A (HAARMANN & REIMER GMBH, GERMANY) 27 December 2001 (2001-12-27) page 16, line 25-page 16, line 3 page 5, line 16 -page 6, line 19; claims 4,7,8; examples 3-5	6-11,15, 16
X	page 9, line 10 -page 10, line 27; claims 4,5,9-13; example 4	15,16
A	page 8, line 10 -page 9, line 9; claims 14-17 -----	14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/06292

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/06292

Box II.2

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely:

1. Claims 1-5, 12 and 13

Use of compounds of formula (I) as flavourings; novel compounds of formula (I) and the preparation thereof.

2. Claims 6-11

Preparations for consumption, nutrition and oral hygiene, containing a compound of formula (I).

3. Claims 15 and 16

Use of compounds of formula (I) in cosmetic or dermatological compositions, and cosmetic and dermatological compositions containing compounds of formula (I).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/06292

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0198258	A	27-12-2001	DE 10030880 A1	03-01-2002
			AU 6753401 A	02-01-2002
			CN 1437577 T	20-08-2003
			WO 0198258 A1	27-12-2001
			EP 1296937 A1	02-04-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/06292A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C235/34

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>WALPOLE C S J ET AL: "ANALOGUES OF CAPSAICIN WITH AGONIST ACTIVITY AS NOVEL ANALGESIC AGENTS; STRUCTURE-ACTIVITY STUDIES. 2. THE AMIDE BOND B-REGION" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 36, Nr. 16, 1993, Seiten 2373-2380, XP001145824 ISSN: 0022-2623 in der Anmeldung erwähnt Verbindung 8e Tabelle 1</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	12

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbärung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
11. September 2003	19/09/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Richter, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06292

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 98258 A (HAARMANN & REIMER GMBH, GERMANY) 27. Dezember 2001 (2001-12-27) page 16, line 25-page 16, line 3 Seite 5, Zeile 16 -Seite 6, Zeile 19; Ansprüche 4,7,8; Beispiele 3-5	6-11,15, 16
X	Seite 9, Zeile 10 -Seite 10, Zeile 27; Ansprüche 4,5,9-13; Beispiel 4	15,16
A	Seite 8, Zeile 10 -Seite 9, Zeile 9; Ansprüche 14-17 -----	14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHTInternationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/06292**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle Internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
<p>Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:</p> <p>1. Ansprüche: 1-5; 12, 13 Verwendung von Verbindungen der Formel (I) als Aromastoffe; neue Verbindungen der Formel (I) und deren Herstellung</p> <p>2. Ansprüche: 6-11 Zubereitungen für Genuss, Ernährung und Mundhygiene, die eine Verbindung der Formel (I) enthalten</p> <p>3. Ansprüche: 15,16 Verwendung von Verbindungen der Formel (I) in kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen bzw. kosmetische oder dermatologische Zubereitungen enthaltend Verbindungen der Formel (I)</p>	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06292

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0198258	A 27-12-2001	DE 10030880 A1 AU 6753401 A CN 1437577 T WO 0198258 A1 EP 1296937 A1	03-01-2002 02-01-2002 20-08-2003 27-12-2001 02-04-2003